
КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ И БИОТЕХНОЛОГИЯ РАСТЕНИЙ

PLANT CELL BIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY

УДК [611.441:576.31]57.044

ИЗМЕНЕНИЯ ПРОДУКЦИИ МЕМБРАННЫХ БЕЛКОВ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИХ ЙОДАККУМУЛИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭНДОКРИННОГО ДИСРАПТОРА ДДТ¹

С. С. ОБЕРНИХИН¹), Н. В. ЯГЛОВА¹), С. В. НАЗИМОВА¹), В. В. ЯГЛОВ¹)

¹Научно-исследовательский институт морфологии человека,
ул. Цюрупы, 3, 117418, г. Москва, Россия

Воздействие на организм эндокринных дисрапторов вносит существенный вклад в увеличение числа заболеваний щитовидной железы. Йодаккумуляционная функция щитовидной железы обеспечивается работой натрий-йодного симпортера (НИС) – гликопротеина, встроенного в базолатеральную мембрану тироцитов. Следовательно,

¹Материал статьи представлен в виде доклада на Международной научной конференции «Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем», проводившейся в рамках XIV съезда Белорусского общественного объединения фотобиологов и биофизиков (Минск, 17–19 июня 2020 г.).

Образец цитирования:

Обернихин СС, Яглова НВ, Назимова СВ, Яглов ВВ. Изменения продукции мембранных белков, обеспечивающих йодаккумуляционную функцию щитовидной железы, при воздействии эндокринного дисраптора ДДТ. *Журнал Белорусского государственного университета. Биология*. 2020; 3:3–12.

<https://doi.org/10.33581/2521-1722-2020-3-3-12>

For citation:

Obernikhin SS, Yaglova NV, Nazimova SV, Yaglov VV. Altered production of membrane-associated proteins, providing iodine accumulation by thyroid gland, after exposure to endocrine disruptor DDT. *Journal of the Belarusian State University. Biology*. 2020;3:3–12. Russian.

<https://doi.org/10.33581/2521-1722-2020-3-3-12>

Авторы:

Сергей Станиславович Обернихин – доктор медицинских наук; старший научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы.

Наталья Валентиновна Яглова – доктор медицинских наук; заведующий лабораторией развития эндокринной системы.

Светлана Владимировна Назимова – кандидат медицинских наук; старший научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы.

Валентин Васильевич Яглов – доктор медицинских наук, профессор; главный научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы.

Authors:

Sergey S. Obernikhin, doctor of science (medicine); senior researcher at the laboratory of endocrine system development.

ober@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0997-6766>

Nataliya V. Yaglova, doctor of science (medicine); head of the laboratory of endocrine system development.

yaglova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8239-5039>

Svetlana V. Nazimova, PhD (medicine); senior researcher at the laboratory of endocrine system development.

pimka60@list.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5118-7037>

Valentin V. Yaglov, doctor of science (medicine), full professor; chief researcher at the laboratory of endocrine system development.

vyaglov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4357-0639>

НИС также может быть мишенью действия эндокринных дисрапторов. Цель исследования – изучить продукцию НИС под влиянием на организм низких доз эндокринного дисраптора дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) в различные периоды развития. В ходе эксперимента самцов крыс вистар в течение 6 и 10 нед. подвергали воздействию низких доз ДДТ начиная с 7-недельного возраста и с первых суток после рождения. Осуществляли иммуногистохимическое выявление НИС в фолликулярном эпителии щитовидной железы. Определяли концентрации НИС, тиреоидных (Т3 и Т4) и тиреотропного (ТТГ) гормонов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Проводили морфологическое и морфометрическое исследование препаратов щитовидной железы. У половозрелых крыс, подвергавшихся низкодозовому воздействию ДДТ, через 6 нед. отмечено уменьшение продукции общего Т4 и увеличение выработки Т3, а также падение уровня ТТГ и НИС. У крыс, находившихся под влиянием ДДТ с первых суток после рождения, снижение синтеза Т4 и НИС было менее выраженным. У половозрелых крыс через 10 нед. воздействия обнаружены пониженная концентрация свободного Т3 и повышенный уровень ТТГ. Содержание НИС в системном кровотоке превышало контрольные значения, что было обусловлено увеличением числа клеток-продуцентов за счет микрофолликулярной перестройки паренхимы. У крыс, подвергавшихся воздействию ДДТ с первых суток после рождения, через 10 нед. выявлены уменьшение концентраций общего и свободного Т3 и повышенный уровень ТТГ. Экспрессия НИС не увеличивалась. Морфологическое исследование показало отсутствие микрофолликулярной перестройки и даже увеличение размеров фолликулов. Сделан вывод, что низкие дозы эндокринного дисраптора ДДТ необратимо подавляют экспрессию мембранного гликопротеина НИС, обеспечивающего йодаккумуляционную функцию щитовидной железы, а при воздействии на развивающийся организм также нарушают развитие компенсаторно-приспособительных реакций в виде пролиферации эпителия, направленных на увеличение его продукции.

Ключевые слова: щитовидная железа; натрий-йодный симпортер; тиреоидные гормоны; морфология; эндокринный дисраптор; ДДТ.

Благодарность. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (регистрационный номер АААА-А17-117013050048-6).

ALTERED PRODUCTION OF MEMBRANE-ASSOCIATED PROTEINS, PROVIDING IODINE ACCUMULATION BY THYROID GLAND, AFTER EXPOSURE TO ENDOCRINE DISRUPTOR DDT

S. S. OBERNIKHIN^a, N. V. YAGLOVA^a, S. V. NAZIMOVA^a, V. V. YAGLOV^a

^aResearch Institute of Human Morphology, 3 Tsyurupy Street, Moscow 117418, Russia

Corresponding author: S. S. Obernikhin (ober@mail.ru)

Exposure to endocrine disruptors has a sufficient impact in rise of thyroid disorders. Iodine accumulation by the thyroid is provided by sodium iodide symporter, a glycoprotein, located in the basolateral membrane of thyroid cells. Therefore, sodium iodide symporter might be a putative target for endocrine disruptors. Objective of the research – investigation of sodium iodide symporter production after long-term exposure to endocrine disruptor dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) in different periods on postnatal development. Newly borne and 7-week old male Wistar rats were exposed to low doses of DDT during 6 and 10 weeks. Expression of sodium iodide symporter in thyroid cells was evaluated by immunohistochemistry. Quantification of sodium iodide symporter, thyroid hormones (T3 and T4) and thyroid stimulating hormone (TSH) in serum was performed by enzyme-linked immunosorbent assay. The investigation also included morphological examination of thyroid slides and morphometry. Adult rats after 6 weeks of exposure showed diminished level of total T4 and increase in T3 production, associated with significantly lowered TSH and sodium iodide symporter serum concentration. Rats, exposed to endocrine disruptor since birth, demonstrated slight decrease in T4 and sodium iodide symporter. Reduced level of free T3 and elevated serum TSH were found in adult rats after 10 weeks of exposure. Exceeded level of serum sodium iodide symporter was revealed. It was provided by increased number of thyroid cells, producing this protein, due to formation of numerous microfollicles in the thyroid gland. Young rats after 10 weeks of exposure demonstrated diminished total and free T3 levels and elevated TSH. No up-regulation of sodium iodide symporter expression was found. Morphological examination revealed enlarged follicles and no microfollicular rearrangement of thyroid parenchyma. Considered that low dose exposure to endocrine disruptor DDT irreversibly depresses expression of membrane glycoprotein sodium iodide symporter, which provides iodine uptake by the thyroid gland. After-birth exposure impairs compensatory activation of proliferation and increase in number of sodium iodide symporter-producing cells.

Keywords: thyroid gland; sodium iodide symporter; thyroid hormones; morphology; endocrine disruptor; DDT.

Acknowledgements. The research was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (registration number АААА-А17-117013050048-6).

Введение

Увеличение числа заболеваний щитовидной железы у взрослых и детей наблюдается во многих странах. По мнению специалистов, существенный вклад в этот процесс вносит воздействие на организм эндокринных дисрапторов, нарушающих секреторную деятельность железы и ее гипоталамо-гипофизарную регуляцию [1]. Известно, что эндокринные дисрапторы способны препятствовать связыванию тиреоидных гормонов с транспортирующими их белками, а также связыванию гормонов с рецепторами [2–4]. Существует еще один немаловажный аспект – влияние эндокринных дисрапторов на йод-аккумулирующую функцию щитовидной железы. Проблема йододефицита стоит достаточно остро во многих странах, а воздействие эндокринных дисрапторов является универсальным, следовательно, возможно усугубление природного дефицита йода нарушениями его органификации щитовидной железой [5]. Йодаккумулирующая функция щитовидной железы обеспечивается работой ионного канала в наружной цитоплазматической мембране, осуществляющего транспорт йодидов в тироцит против градиента концентрации [6]. Его формирует гликопротеин натрий-йодный симпортер (НИС) [7]. Следовательно, НИС может быть мишенью действия эндокринных дисрапторов. Одним из самых распространенных в окружающей среде эндокринных дисрапторов является пестицид дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ). Его метаболиты обнаруживаются у 100 % исследуемых выборок населения развитых и развивающихся стран [8; 9]. По имеющимся данным, ДДТ способен оказывать дисрапторное действие на функционирование щитовидной железы [10–12]. Однако механизмы этого процесса требуют тщательного изучения.

Цель настоящей работы – проанализировать продукцию мембранного гликопротеина НИС при воздействии на организм низких доз эндокринного дисраптора ДДТ в различные периоды развития.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на самцах крыс вистар. Первую экспериментальную группу ($n = 20$) составили половозрелые животные, которые длительно получали вместо питьевой воды раствор *o,n*-ДДТ (*Sigma-Aldrich*, США) с концентрацией 20 мкг/л начиная с 7-недельного возраста. Во вторую экспериментальную группу ($n = 20$) вошли новорожденные самцы, которые в течение первых 3 нед. получали ДДТ лактационным путем, а затем – самостоятельно. Контрольной группой служило потомство мужского пола, рожденное интактными самками, аналогичное по возрасту ($n = 10$ для каждой экспериментальной группы). Животных выводили из эксперимента через 6 и 10 нед. от начала воздействия ДДТ передозировкой золетила. Среднесуточное потребление ДДТ крысами первой экспериментальной группы составило в среднем 2 мкг/кг, а самостоятельное потребление крысами второй экспериментальной группы – 3 мкг/кг. Эти дозы соответствуют допустимому уровню воздействия ДДТ на организм человека с продуктами питания, установленному техническим регламентом Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/011). Эксперимент одобрен этическим комитетом НИИ морфологии человека.

Доли щитовидной железы фиксировали в растворе Буэна, после стандартной гистологической проводки получали парафиновые срезы. Также железу фиксировали в 2,5 % растворе глутарового альдегида и после обезвоживания в спиртах восходящей концентрации заливали в смесь эпона и аралдита. Изготавливали полутонкие срезы, для исследования которых применяли комбинированный способ гистохимического выявления дезоксирибонуклеопротеинов, полисахаридов и углеводных компонентов биополимеров по Ягловой [13]. Проводили иммуногистохимическое обнаружение НИС в фолликулярном эпителии щитовидной железы с помощью моноклональных антител (*Santa Cruz Biotechnology*, США) на парафиновых срезах. Для количественной оценки результатов определяли процент клеток с высокой (диффузное распределение в цитоплазме), умеренной (наличие в базальной части клеток) и низкой (присутствие только в базолатеральной мембране) экспрессией НИС, а также его концентрацию в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов (*Cusabio*, Китай). Устанавливали диаметр фолликулов у крыс после 10-недельного воздействия ДДТ посредством компьютерной морфометрии с помощью программы *ImageScope* (*Leica Microsystems*, Германия). В сыворотке крови крыс методом иммуноферментного анализа с применением наборов реактивов (*Monobind Inc.*, США; *Cusabio*, Китай) определяли концентрации общего и свободного тироксина (Т4 и сТ4) и общего и свободного трийодтиронина (Т3 и сТ3), тиреотропного гормона (ТТГ).

Статистический анализ осуществляли в программе *Statistica 7.0* (*StatSoft Inc.*, США). Сравнение независимых групп по количественному признаку проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента с учетом

значений критерия Левена о равенстве дисперсий, по качественному признаку – с помощью критерия χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,01$. В связи с отсутствием статистически значимых различий между параметрами двух контрольных групп последние были объединены в общую контрольную группу.

Результаты и их обсуждение

У половозрелых крыс, подвергавшихся низкодозовому воздействию ДДТ, через 6 нед. обнаружено уменьшение концентрации Т4 в сыворотке крови и одновременно снижение уровня ТТГ. Причиной низкой секреции ТТГ было повышение концентраций сТ4, а также Т3 и сТ3, что является ранним признаком развития йододефицитного состояния (рис. 1, *a*). Основным гормоном щитовидной железы выступает Т4, так как Т3 образуется в значительной мере за счет конвертации Т4 в периферических органах. Следовательно, выявленное избирательное снижение уровня Т4 и компенсаторное увеличение превращения его в Т3 указывают на нарушение органификации йодидов в железе.

Концентрация НИС в сыворотке крови была в 4,5 раза ниже контрольных значений (рис. 2, *a*). Иммуногистохимическое исследование выявило уменьшение продукции НИС фолликулярными тироцитами. Следовательно, воздействие низких доз ДДТ подавляет формирование мембранных каналов, осуществляющих транспорт йодидов, и обуславливает снижение выработки Т4 щитовидной железой (рис. 3, *a*).

У крыс, подвергавшихся воздействию ДДТ с первых суток после рождения, через 6 нед. отмечалось снижение уровня Т4 и повышение секреции ТТГ (см. рис. 1, *b*). Концентрация НИС в сыворотке крови была меньше значений контрольной группы, однако ее снижение являлось не таким выраженным, как в предыдущей группе (см. рис. 2, *b*). Аналогично и уменьшение экспрессии НИС фолликулярными тироцитами по данным иммуногистохимического исследования было не столь значительным (см. рис. 3, *b*). То есть изменения оказались схожими с результатами половозрелых животных, но развивались медленнее.

Через 10 нед. воздействия эндокринного дисраптора у половозрелых крыс обнаружены пониженная концентрация сТ3 и повышенный уровень ТТГ. Другие показатели тиреоидного статуса не отличались от контрольных величин (см. рис. 1, *a*). Концентрация НИС в системном кровотоке превышала значения контрольной группы (см. рис. 2, *a*).

Иммуноморфологическое исследование выявило структурные изменения в щитовидной железе, заключающиеся в появлении микрофолликулов в центральной зоне ее долей (рис. 4, *a*), что подтверждалось результатами морфометрического анализа, показавшего статистически значимое уменьшение размеров фолликулов (рис. 5, *a*), однако уровень экспрессии НИС был ниже, чем в контрольной группе (см. рис. 3, *b*).

У крыс, подвергавшихся воздействию ДДТ с первых суток после рождения, через 10 нед. выявлены уменьшение концентраций Т3 и сТ3 и, как следствие, повышенный уровень ТТГ (см. рис. 1, *b*). Концентрация НИС была ниже контрольных значений (см. рис. 2, *b*).

Морфологическое исследование показало отсутствие микрофолликулярной перестройки и даже увеличение размеров фолликулов (см. рис. 4, *b*; 5, *b*), т. е. пролиферативные процессы в железе не развивались. Экспрессия НИС была подавлена (см. рис. 3, *b*).

Исходя из полученных данных, основным механизмом повышения синтеза НИС у половозрелых крыс было увеличение числа клеток-продуцентов, а не активация его экспрессии имеющимися клетками. Синтез НИС фолликулярными тироцитами является ТТГ-зависимым процессом [14]. Известно, что повышенная секреция ТТГ оказывает нормализующее действие на гормоногенез в железе даже в случае тяжелых функциональных расстройств [15; 16]. Выявленные изменения свидетельствуют о неспособности ТТГ восстановить экспрессию НИС в фолликулярных тироцитах, т. е. о необратимом ингибировании дисраптором синтеза ТТГ, вследствие чего активируются пролиферативные процессы, приводящие к формированию микрофолликулов, а значит, увеличивается число клеток – продуцентов НИС.

Сравнение изменений в обеих опытных группах показывает, что при воздействии дисраптора с первых дней жизни йодаккумулирующая функция страдает сильнее, так как к подавлению экспрессии НИС добавляется гибель тироцитов без активации пролиферации, т. е. происходит значительное уменьшение числа клеток – продуцентов НИС. Это свидетельствует о нарушении формирования ТТГ-зависимых регуляторных механизмов в железе, поскольку пролиферация тиреоидного эпителия также индуцируется ТТГ [17].

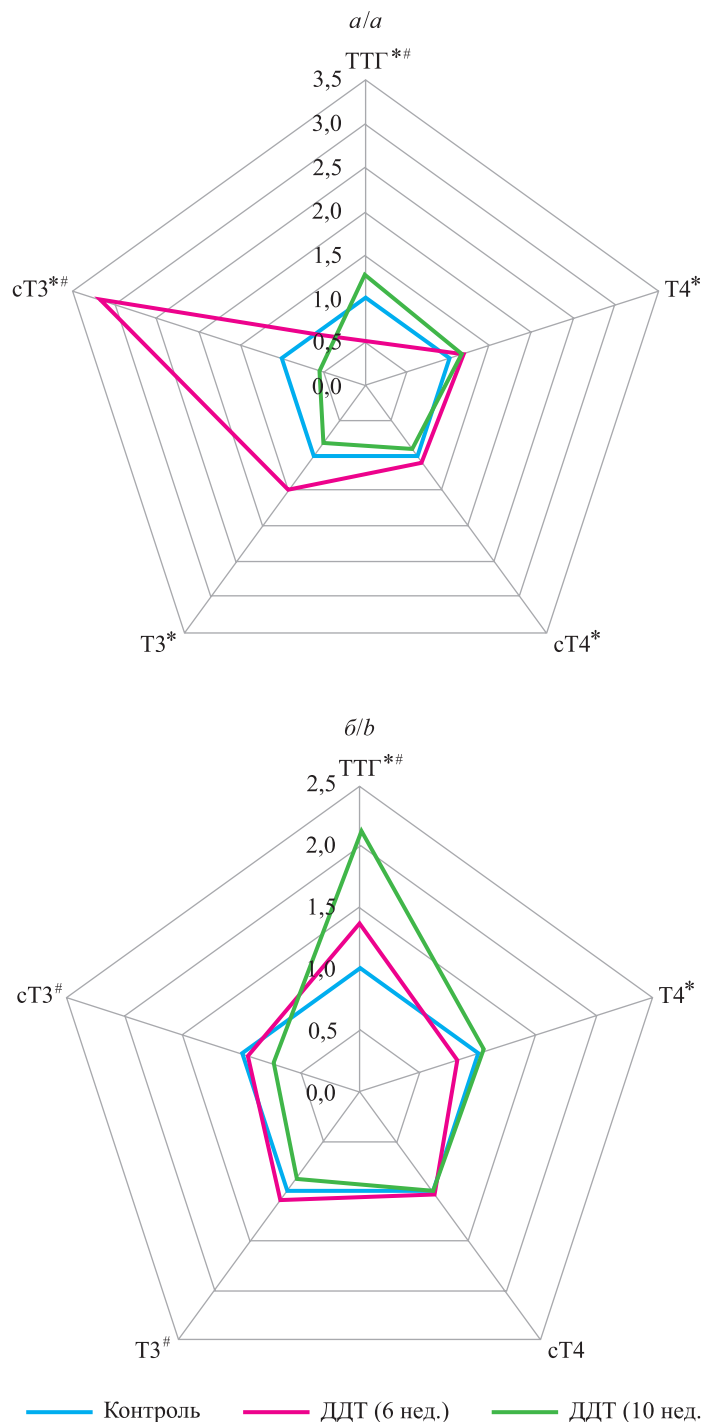


Рис. 1. Изменения тиреоидного профиля сыворотки крови крыс, подвергавшихся воздействию низких доз эндокринного дисраптора ДДТ с половозрелого возраста (а) и с первых суток после рождения (б). Значения контрольной группы приняты за единицу.

*Статистически значимые отличия от контрольной группы.

#Статистически значимые отличия от 6-недельного срока исследования

Fig. 1. Alterations in thyroid serum profile of rats exposed to low doses of endocrine disruptor DDT since maturation (a) and since birth (b).

Levels are normalized to appropriate control.

*Statistically significant differences from control.

#Statistically significant differences from 6-weeks exposure

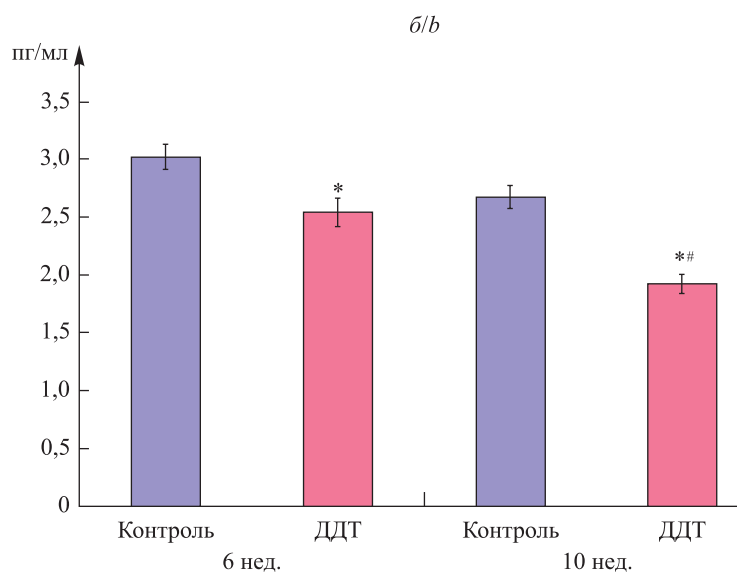
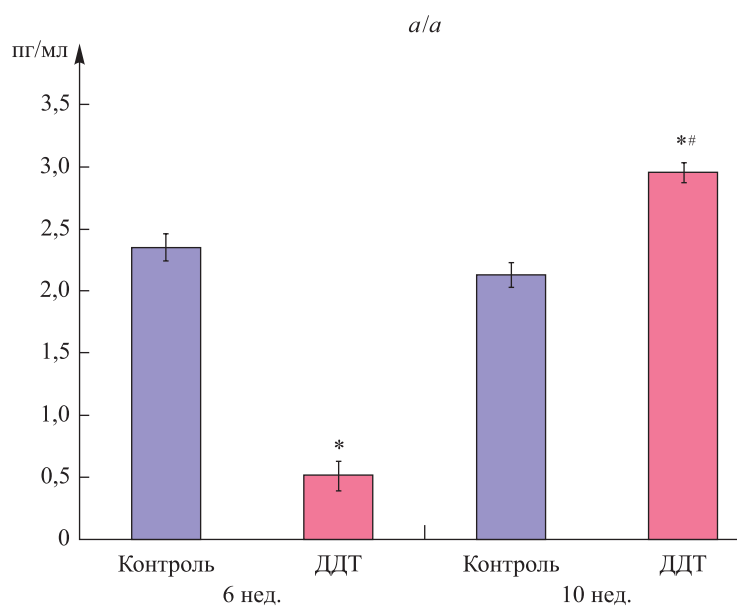


Рис. 2. Изменения концентрации НИС в сыворотке крови крыс, подвергавшихся воздействию низких доз эндокринного дисраптора ДДТ с половозрелого возраста (*a*) и с первых суток после рождения (*б*).

*Статистически значимые отличия от контрольной группы.

#Статистически значимые отличия от 6-недельного срока исследования

Fig. 2. Changes in sodium iodide symporter serum concentration in rats exposed to low doses of endocrine disruptor DDT since maturation (*a*) and since birth (*b*).

*Statistically significant differences from control.

#Statistically significant differences from 6-weeks exposure

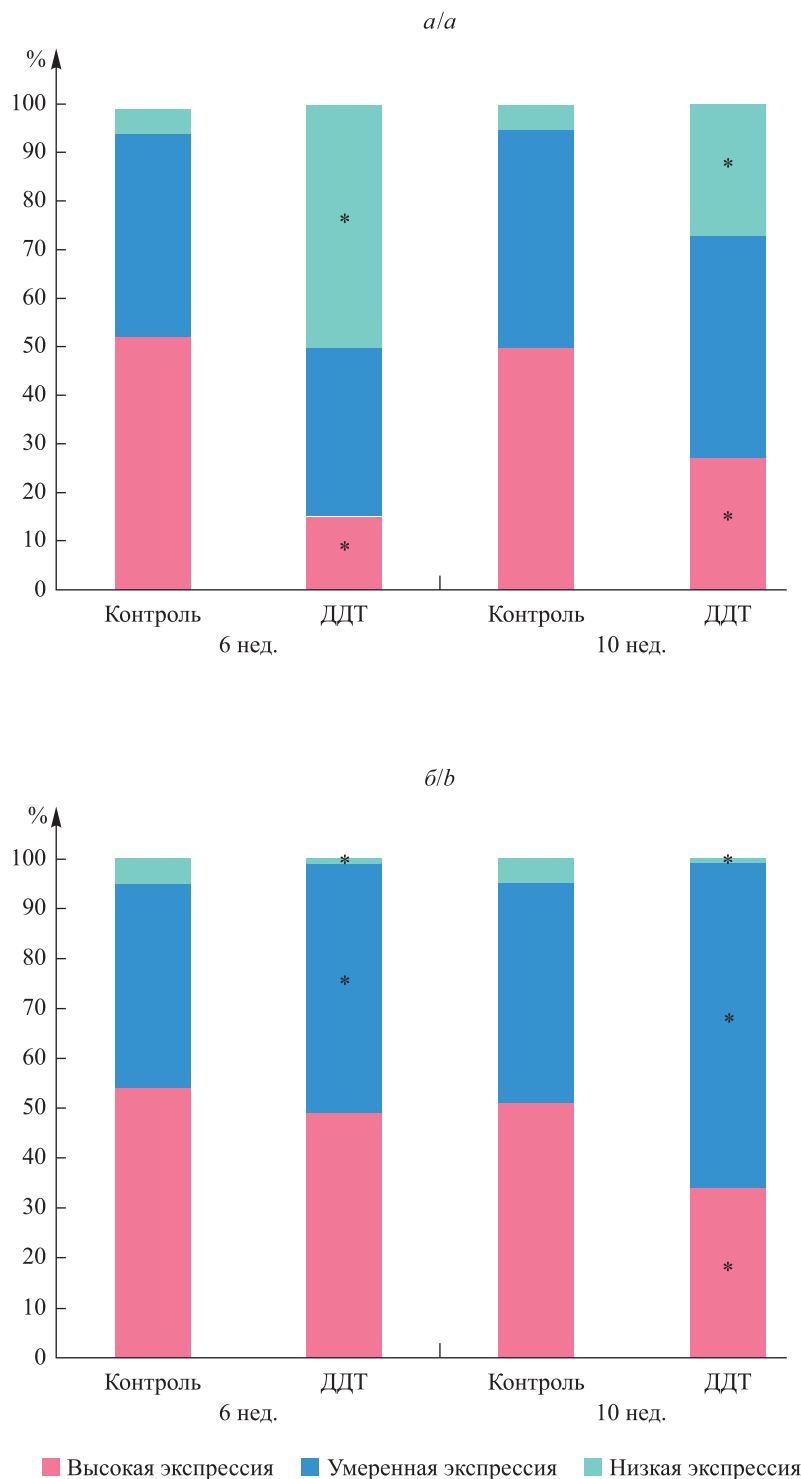


Рис. 3. Изменения экспрессии НИС фолликулярными тироцитами крыс, подвергавшихся воздействию низких доз эндокринного дисраптора ДДТ с половозрелого возраста (*a*) и с первых суток после рождения (*б*).

*Статистически значимые отличия от контрольной группы

Fig. 3. Changes in sodium iodide symporter expression by follicular thyroid cells in rats exposed to low doses of endocrine disruptor DDT since maturation (*a*) and since birth (*b*).

*Statistically significant differences from control

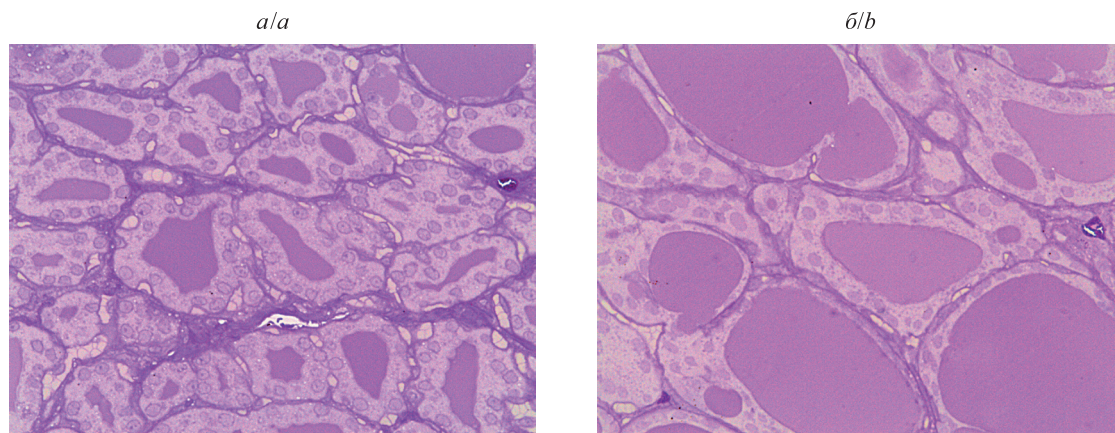


Рис. 4. Отличия в структуре щитовидной железы крыс, подвергавшихся воздействию низких доз эндокринного дисраптора ДДТ с половозрелого возраста (*а*) и с первых суток после рождения (*б*) в течение 10 нед.:
а – паренхима представлена фолликулами малого размера с высоким содержанием ШИК-положительного тиреоглобулина;
б – фолликулы более крупные, менее выраженная ШИК-реакция тиреоглобулина (полутонкие срезы, окраска по Ягловой, увеличение $\times 400$)

Fig. 4. Differences in thyroid histology of rats after 10-weeks exposure to low doses of endocrine disruptor DDT since maturation (*a*) and since birth (*b*):
a – thyroid parenchyma demonstrates prevalence of smaller follicles with higher content of PAS-positive thyroglobulin; *b* – enlarged of follicles with less PAS-positive thyroglobulin (semithin sections, Yaglova's stain, magnification $\times 400$)

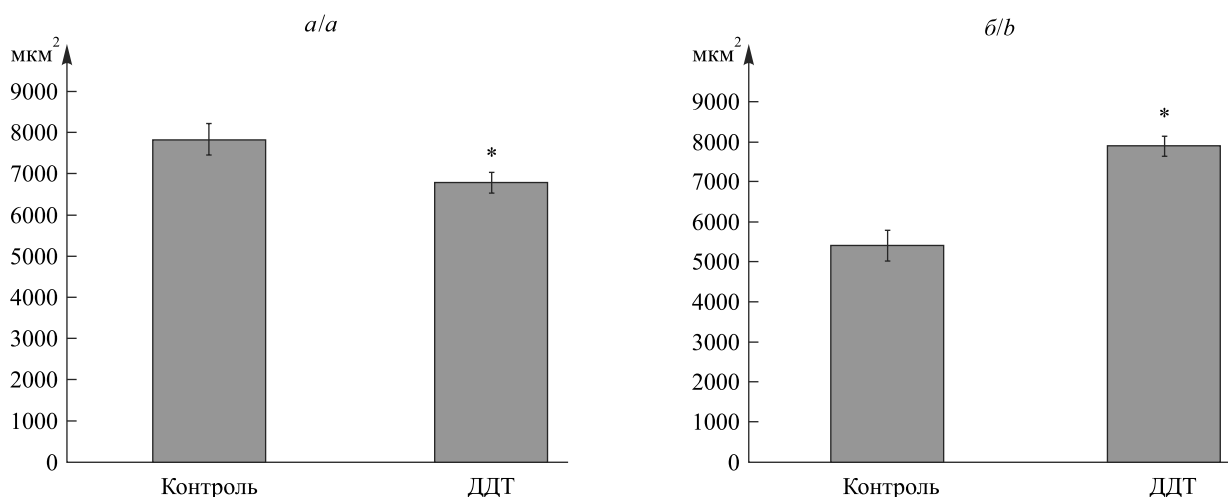


Рис. 5. Изменения размеров фолликулов щитовидной железы крыс, подвергавшихся воздействию низких доз эндокринного дисраптора ДДТ с половозрелого возраста (*а*) и с первых суток после рождения (*б*) в течение 10 нед.

*Статистически значимые отличия от контрольной группы

Fig. 5. Changes in surface area of thyroid follicles in rats after 10-weeks exposure to low doses of endocrine disruptor DDT since maturation (*a*) and since birth (*b*).

*Statistically significant differences from control

Заключение

Таким образом, низкие дозы эндокринного дисраптора ДДТ необратимо подавляют экспрессию фолликулярными тироцитами мембранного гликопротеина НИС, обеспечивающего йодаккумулялирующую функцию щитовидной железы.

При воздействии на развивающийся организм низкие дозы эндокринного дисраптора ДДТ также нарушают развитие компенсаторно-приспособительных реакций в виде увеличения числа фолликулярных тироцитов – продуцентов НИС, направленных на повышение гормоногенеза в щитовидной железе.

Библиографические ссылки

1. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from the endocrine society. *Endocrinology*. 2012;153(9):4097–4110. DOI: 10.1210/en.2012-1422.
2. Ghassabian A, Trasande L. Disruption in thyroid signaling pathway: a mechanism for the effect of endocrine-disrupting chemicals on child neurodevelopment. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:204. DOI: 10.3389/fendo.2018.00204.
3. Li J, Ren S, Han S, Lei B, Li N. Identification of thyroid-receptor antagonists in water from the Guanting Reservoir, Beijing, China. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 2014;67(1):68–77. DOI: 10.1007/s00244-014-0027-5.
4. Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist *in vitro*, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology*. 2005;146(2):607–612. DOI: 10.1210/en.2004-1018.
5. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(4):286–295. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6.
6. Carrasco N. Iodide transport in the thyroid gland. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Biomembranes*. 1993;1154(1):65–82. DOI: 10.1016/0304-4157(93)90017-I.
7. Darrouzet E, Lindenthal S, Marcellin D, Pellequer J-L, Pourcher T. The sodium/iodide symporter: state of the art of its molecular characterization. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2014;1838(1):244–253. DOI: 10.1016/j.bbamem.2013.08.013.
8. Haug LS, Sakhi AK, Cequier E, Casas M, Maitre L, Basagana X, et al. In-utero and childhood chemical exposome in six European mother-child cohorts. *Environment International*. 2018;121(part 1):751–763. DOI: 10.1016/j.envint.2018.09.056.
9. Leemans M, Couderq S, Demeneix B, Fini J-B. Pesticides with potential thyroid hormone-disrupting effects: a review of recent data. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:743. DOI: 10.3389/fendo.2019.00743.
10. Freire C, Lopez-Espinosa M-J, Fernandez M, Molina-Molina J-M, Prada R, Olea N. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and TSH status in newborns from Southern Spain. *Science of the Total Environment*. 2011;409(18):3281–3287. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.05.037.
11. Liu C, Shi Y, Li H, Wang Y, Yang K. *p,p'*-DDE disturbs the homeostasis of thyroid hormones via thyroid hormone receptors, transthyretin, and hepatic enzymes. *Hormone and Metabolic Research*. 2011;43(6):391–396. DOI: 10.1055/s-0031-1277135.
12. Яглова НВ, Яглов ВВ. Изменения тиреоидного статуса крыс при длительном воздействии низких доз дихлордифенилтрихлорэтана. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013;156(12):720–722.
13. Яглова НВ, Яглов ВВ, Следнева ЮП, авторы; Научно-исследовательский институт морфологии человека, правообладатель. *Комбинированный способ гистохимического выявления дезоксирибонуклеопротеинов, полисахаридов и углеводных компонентов биополимеров в полутонких срезах тканей и органов*. Патент RU 0002647420. 15 марта 2018 г.
14. Kogai T, Endo T, Saito T, Miyazaki A, Kawaguchi A, Onaya T. Regulation by thyroid-stimulating hormone of sodium/iodide symporter gene expression and protein levels in FRTL-5 cells. *Endocrinology*. 1997;138(6):2227–2232. DOI: 10.1210/endo.138.6.5189.
15. Яглова НВ. Синдром нетиреоидных заболеваний при остром бактериальном эндотоксикозе: патогенетические механизмы и методы коррекции. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;68(3):24–32. DOI: 10.15690/vramn.v68i3.597.
16. Яглова НВ. Нарушения секреторного цикла фолликулярных тироцитов и их коррекция тиреотропным гормоном при экспериментальном синдроме нетиреоидных заболеваний. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011;152(8):215–219.
17. Medina DL, Santisteban P. Thyrotropin-dependent proliferation of *in vitro* rat thyroid cell systems. *European Journal of Endocrinology*. 2000;143(2):161–178. DOI: 10.1530/eje.0.1430161.

References

1. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from the endocrine society. *Endocrinology*. 2012;153(9):4097–4110. DOI: 10.1210/en.2012-1422.
2. Ghassabian A, Trasande L. Disruption in thyroid signaling pathway: a mechanism for the effect of endocrine-disrupting chemicals on child neurodevelopment. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:204. DOI: 10.3389/fendo.2018.00204.
3. Li J, Ren S, Han S, Lei B, Li N. Identification of thyroid-receptor antagonists in water from the Guanting Reservoir, Beijing, China. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 2014;67(1):68–77. DOI: 10.1007/s00244-014-0027-5.
4. Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist *in vitro*, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology*. 2005;146(2):607–612. DOI: 10.1210/en.2004-1018.
5. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(4):286–295. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6.
6. Carrasco N. Iodide transport in the thyroid gland. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Biomembranes*. 1993;1154(1):65–82. DOI: 10.1016/0304-4157(93)90017-I.
7. Darrouzet E, Lindenthal S, Marcellin D, Pellequer J-L, Pourcher T. The sodium/iodide symporter: state of the art of its molecular characterization. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2014;1838(1):244–253. DOI: 10.1016/j.bbamem.2013.08.013.
8. Haug LS, Sakhi AK, Cequier E, Casas M, Maitre L, Basagana X, et al. In-utero and childhood chemical exposome in six European mother-child cohorts. *Environment International*. 2018;121(part 1):751–763. DOI: 10.1016/j.envint.2018.09.056.
9. Leemans M, Couderq S, Demeneix B, Fini J-B. Pesticides with potential thyroid hormone-disrupting effects: a review of recent data. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:743. DOI: 10.3389/fendo.2019.00743.
10. Freire C, Lopez-Espinosa M-J, Fernandez M, Molina-Molina J-M, Prada R, Olea N. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and TSH status in newborns from Southern Spain. *Science of the Total Environment*. 2011;409(18):3281–3287. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.05.037.

11. Liu C, Shi Y, Li H, Wang Y, Yang K. *p,p'*-DDE disturbs the homeostasis of thyroid hormones via thyroid hormone receptors, transthyretin, and hepatic enzymes. *Hormone and Metabolic Research*. 2011;43(6):391–396. DOI: 10.1055/s-0031-1277135.
12. Yaglova NV, Yaglov VV. [Changes in thyroid status of rats after prolonged exposure to low dose dichlorodiphenyltrichloroethane]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2013;156(12):720–722. Russian.
13. Yaglova NV, Yaglov VV, Sledneva YuP, inventors; Research Institute of Human Morphology, assignee. *Combined method of histochemical detection of deoxiribonucleoproteins, polysaccharides and hydrocarbon components of biopolymers in semithin sections of tissues and organs*. Russian Federation Patent RU 0002647420. 2018 March 15. Russian.
14. Kogai T, Endo T, Saito T, Miyazaki A, Kawaguchi A, Onaya T. Regulation by thyroid-stimulating hormone of sodium/iodide symporter gene expression and protein levels in FRTL-5 cells. *Endocrinology*. 1997;138(6):2227–2232. DOI: 10.1210/endo.138.6.5189.
15. Yaglova NV. Nonthyroidal illness syndrome in acute bacterial endotoxemia: pathogenesis and methods of correction. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2013;68(3):24–32. Russian.
16. Yaglova NV. [Disorders in the secretory cycle of follicular thyrocytes and their correction with thyrotropic hormone in experimental non-thyroidal illness syndrome]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2011;152(8):215–219. Russian.
17. Medina DL, Santisteban P. Thyrotropin-dependent proliferation of *in vitro* rat thyroid cell systems. *European Journal of Endocrinology*. 2000;143(2):161–178. DOI: 10.1530/eje.0.1430161.

Статья поступила в редакцию 07.06.2020.
Received by editorial board 07.06.2020.